

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

REC'D 22 NOV 2005



PCT

WIPO

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT

(Kapitel II des Vertrags über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens)

| | | |
|---|--|--|
| Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts Sche/11/5/03 | WEITERES VORGEHEN siehe Formblatt PCT/IPEA/416 | |
| Internationales Aktenzeichen PCT/EP2004/008169 | internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 22.07.2004 | Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 26.07.2003 |
| Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K31/135, A61K31/34, A61K31/381, A61K31/40, A61K31/4164, A61K31/44, A61P25/24 | | |
| Anmelder SCHWARZ PHARMA AG | | |
| <p>1. Bei diesem Bericht handelt es sich um den internationalen vorläufigen Prüfungsbericht, der von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde nach Artikel 35 erstellt wurde und dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt wird.</p> <p>2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 8 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.</p> <p>3. Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; diese umfassen</p> <p>a. <input checked="" type="checkbox"/> (an den Anmelder und das Internationale Büro gesandt) insgesamt 4 Blätter; dabei handelt es sich um</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Blätter mit der Beschreibung, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit Berichtigungen, denen die Behörde zugestimmt hat (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsvorschriften).</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Blätter, die frühere Blätter ersetzen, die aber aus den in Feld Nr. 1, Punkt 4 und im Zusatzfeld angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde eine Änderung enthalten, die über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgeht.</p> <p>b. <input type="checkbox"/> (nur an das Internationale Büro gesandt) insgesamt (bitte Art und Anzahl der/des elektronischen Datenträger(s) angeben), der/die ein Sequenzprotokoll und/oder die dazugehörigen Tabellen enthält/enthalten, nur in computerlesbarer Form, wie im Zusatzfeld betreffend das Sequenzprotokoll angegeben (siehe Abschnitt 802 der Verwaltungsvorschriften).</p> | | |
| <p>4. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Feld Nr. I Grundlage des Bescheids</p> <p><input type="checkbox"/> Feld Nr. II Priorität</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Feld Nr. III Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit</p> <p><input type="checkbox"/> Feld Nr. IV Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Feld Nr. V Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung</p> <p><input type="checkbox"/> Feld Nr. VI Bestimmte angeführte Unterlagen</p> <p><input type="checkbox"/> Feld Nr. VII Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung</p> <p><input type="checkbox"/> Feld Nr. VIII Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung</p> | | |
| Datum der Einreichung des Antrags 17.01.2005 | Datum der Fertigstellung dieses Berichts 22.11.2005 | |
| Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016 | Bevollmächtigter Bediensteter Bonzano, C Tel. +31 70 340-2202  | |

Best Available Copy

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/008169

Feld Nr. I Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Sprache** beruht der Bericht auf der internationalen Anmeldung in der Sprache, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.
- ☐ Der Bericht beruht auf einer Übersetzung aus der Originalsprache in die folgende Sprache, bei der es sich um die Sprache der Übersetzung handelt, die für folgenden Zweck eingereicht worden ist:
- ☐ Internationale Recherche (nach Regeln 12.3 und 23.1 b))
 - ☐ Veröffentlichung der internationalen Anmeldung (nach Regel 12.4)
 - ☐ Internationale vorläufige Prüfung (nach Regeln 55.2 und/oder 55.3)
2. Hinsichtlich der **Bestandteile*** der internationalen Anmeldung beruht der Bericht auf (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt*):

Beschreibung, Seiten

1-14 In der ursprünglich eingereichten Fassung

Ansprüche, Nr.

1-14 eingegangen am 17.01.2005 mit Schreiben vom 05.01.2005

Zeichnungen, Blätter

1/3-3/3 In der ursprünglich eingereichten Fassung

☐ einem Sequenzprotokoll und/oder etwaigen dazugehörigen Tabellen - siehe Zusatzfeld betreffend das Sequenzprotokoll

3. ☐ Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:
- ☐ Beschreibung: Seite
 - ☐ Ansprüche: Nr.
 - ☐ Zeichnungen: Blatt/Abb.
 - ☐ Sequenzprotokoll (*genaue Angaben*):
 - ☐ etwaige zum Sequenzprotokoll gehörende Tabellen (*genaue Angaben*):
4. ☒ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der diesem Bericht beigelegten und nachstehend aufgelisteten Änderungen erstellt worden, da diese aus den im Zusatzfeld angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2 c)).
- ☐ Beschreibung: Seite
 - ☒ Ansprüche: Nr. 13 (teilweise)
 - ☐ Zeichnungen: Blatt/Abb.
 - ☐ Sequenzprotokoll (*genaue Angaben*):
 - ☐ etwaige zum Sequenzprotokoll gehörende Tabellen (*genaue Angaben*):

* Wenn Punkt 4 zutrifft, können einige oder alle dieser Blätter mit der Bemerkung "ersetzt" versehen werden.

Feld Nr. III Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

1. Folgende Teile der Anmeldung wurden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erfinderischer Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist:

- ☐ die gesamte internationale Anmeldung,
☒ Ansprüche Nr. 14, bezüglich gewerbliche Anwendbarkeit

Begründung:

- ☒ Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. 14, bezüglich gewerbliche Anwendbarkeit beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht (*genaue Angaben*):

siehe Beiblatt

- ☐ Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen (*machen Sie bitte nachstehend genaue Angaben*) oder die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte (*genaue Angaben*):
- ☐ Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte.
- ☐ Für die obengenannten Ansprüche Nr. wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.
- ☐ Das Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenzprotokoll entspricht nicht dem in Anhang C zu den Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen Standard, weil
- | | |
|--------------------------|---|
| die schriftliche Form | <input type="checkbox"/> nicht eingereicht wurde. |
| | <input type="checkbox"/> nicht dem Standard entspricht. |
| die computerlesbare Form | <input type="checkbox"/> nicht eingereicht wurde. |
| | <input type="checkbox"/> nicht dem Standard entspricht. |
- ☐ Die Tabellen zum Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenzprotokoll, sofern sie nur in computerlesbarer Form vorliegen, entsprechen nicht den in Anhang C-bis zu den Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen technischen Anforderungen.
- ☐ siehe Beiblatt für weitere Angaben.

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/008169

Feld Nr. V Begründete Feststellung nach Artikel 35 (2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung
- | | |
|--------------------------------|-----------------------|
| Neuheit (N) | Ja: Ansprüche 1-12,14 |
| | Nein: Ansprüche 13 |
| Erfinderische Tätigkeit (IS) | Ja: Ansprüche - |
| | Nein: Ansprüche 1-14 |
| Gewerbliche Anwendbarkeit (IA) | Ja: Ansprüche: 1-13 |
| | Nein: Ansprüche: 14 |

2. Unterlagen und Erklärungen (Regel 70.7):

siehe Beiblatt

Zu Punkt I

1. Die Änderungen, welche am 17.1.2005 eingereicht wurden, erfüllen nicht die Anforderungen des Artikels 19(2) und 34(2)b PCT: als Basis für den neuen Anspruch 13 dient eigentlich ursprünglicher Anspruch 16, aber alle spezifische Antipsychotika, Sedativa, Anxiolytika und Migränemittel, welche in Anspruch 13 sind, wurden nie in der ursprünglichen Beschreibung genannt. Daher, wurde dieser Bericht ohne Berücksichtigung von dem spezifischen beigefügten Antipsychotika, Sedativa, Anxiolytika und Migränemittel erstellt worden.

Zu Punkt III

1.1 Für Aspekte der Erfindung, die kein Gegenstand des Recherchenberichts sind, wird kein Bericht erstellt.

2. Der Anspruch 14 bezieht sich auf einen Gegenstand, der nach Auffassung dieser Behörde unter die Regel 67.1 (iv) PCT fällt. Daher wird über die gewerbliche Anwendbarkeit des Gegenstands dieser Ansprüche kein Gutachten erstellt (Artikel 34(4) a) (i) PCT).

Zu Punkt V

1. Für die Beurteilung der Frage, ob der Gegenstand des vorliegenden Anspruchs 14 gewerblich anwendbar ist, gibt es in den PCT-Vertragsstaaten keine einheitlichen Kriterien. Die Patentierbarkeit kann auch von der Formulierung der Ansprüche abhängen. Das EPA beispielsweise erkennt den Gegenstand von Ansprüchen, die auf die medizinische Anwendung einer Verbindung gerichtet sind, nicht als gewerblich anwendbar an; es können jedoch Ansprüche zugelassen werden, die auf eine bekannte Verbindung zur erstmaligen medizinischen Anwendung und die Verwendung einer solchen Verbindung zur Herstellung eines Arzneimittels für eine neue medizinische Anwendung gerichtet sind.

2. Im vorliegenden Bericht wird auf folgende Dokumente verwiesen:

D1: EP-A-0 334 538 (UPJOHN CO) 27. September 1989 (1989-09-27)

D2: BARTOSZYK G D: "ANXIOLYTIC EFFECTS OF DOPAMINE RECEPTOR LIGANDS: I. INVOLVEMENT OF DOPAMINE AUTORECEPTORS" LIFE SCIENCES, PERGAMON PRESS, OXFORD, GB, Bd. 62, Nr. 7, 1998, Seiten 649-663, XP001079854 ISSN: 0024-3205

D3: KOSTOWSKI W ET AL: "5-Hydroxytryptamine(1A) receptor agonists in animal

- models of depression and anxiety" PHARMACOLOGY AND TOXICOLOGY 1992 DENMARK, Bd. 71, Nr. 1, 1992, Seiten 24-30, XP008039045 ISSN: 0901-9928
- D4: DE 198 14 084 A (LOHMANN THERAPIE SYST LTS; DISCOVERY THERAPEUTICS (US)) 14. Oktober 1999 (1999-10-14)
- D5: WELNER S A ET AL: "AUTORADIOGRAPHIC QUANTIFICATION OF SEROTONIN-1A RECEPTORS IN RAT BRAIN FOLLOWING ANTIDEPRESSANT DRUG TREATMENT" SYNAPSE (NEW YORK), Bd. 4, Nr. 4, 1989, Seiten 347-352, XP008039049 ISSN: 0887-4476
- D6: TIMMERMAN, WIA ET AL: "The potential antipsychotic activity of the partial dopamine receptor agonist (+)N-0437" EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY, 181(3), 253-60 CODEN: EJPHAZ; ISSN: 0014-2999, 1990, XP008039005
- D7: US-A-5 214 156 (ANDERSSON BENGT R ET AL) 25. Mai 1993 (1993-05-25)
- D8: PARK S ET AL: "Evaluation of an aminotetraline, CP 14.368, as an antidepressant." CURRENT THERAPEUTIC RESEARCH, CLINICAL AND EXPERIMENTAL. FEB 1972, Bd. 14, Nr. 2, Februar 1972 (1972-02), Seiten 65-70, XP008039025 ISSN: 0011-393X
- D9: "Amphetamines", information for professionals: XP8055760

Neuheit

3.1 D1 offenbart Verbindungen, von denen Einige unter Formel I fallen, welche gegen Depression aktiv sind. R4 kann CH₂-Phenyl oder CH₂-Thiophen sein; **R5= cyclopropyl** (statt 1-3 Alkyl). Beispiele 17 und 24 offenbaren die Verbindungen, welche fast unter Formel I fallen. D2 offenbart Verbindung PPHT*HCl (**N-Phenethyl**-N-Propylamino-5-Hydroxytetralin) (R1= Phenethyl statt Heteroarylalkyl), welche ein Dop+amin-Agonist ist, und ihre Verwendung gegen Angstzustände: PPHT*HCl gibt im Test für die anxiolytische Aktivität einer Verbindung, dieselben Ergebnisse wie Benzodiazepine.

In D3 wird OH-DPAT als ein 5HT_{1a} Agonist, mit einer Aktivität gegen Depressionen und Angstzuständen beschrieben (OH-DPAT: n=3; **R1=H** statt Heteroaryl; R5=Pr; R2=OH; R3,R4=H).

Der Gegenstand der Ansprüche 1-12,14 ist gemäss D1-D3 neu (Artikel 33(2) PCT).

3.2 In D6 wird Rotigotine als Dopamin-Agonist verabreicht (als Test) zusammen mit Haloperidol oder einem Amphetamin. Amphetamin hemmt den Wiederaufnahme von

Noradrenaline (siehe D9, Seite 2, Spalte 2, Absatz 1) und wird im Schutzbereich von Anspruch 13 eingeschlossen.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, dass Anspruch 13 in Form einer ersten medizinischen Anwendung (Kombinationspräparat) formuliert wurde, d.h. der Anspruch bezieht sich auf die pharmazeutische Zusammensetzung als solche. Die Anwendung zur Behandlung einer spezifischen Erkrankung/Störung spielt aufgrund des Wortlautes (erste medizinischen Anwendung) keine Rolle bei der Bewertung der Neuheit des Anspruchs. Sofern Anspruch 13 die Bedingungen von Artikel 19(2) und 34(2)b PCT erfüllt, ist der Gegenstand des Anspruchs 13 gemäss D6 nicht neu (Artikel 33(2) PCT).

Erfinderische Tätigkeit (Art. 56 EPC)

4. Sollte der Anmelder die vorstehend aufgeführten Einwände bezüglich mangelnder Neuheit ausräumen können, um den Erfordernissen des Art. 33 PCT zu genügen, muß der Gegenstand des ursprünglichen Anspruchs 13, insofern neu, und der Ansprüche 1-12,14, ebenfalls den Erfordernissen des Artikels 33(3) PCT genügen, d.h. eine erfinderische Tätigkeit aufweisen.

D1 offenbart Verbindungen, von denen Einige unter Formel I fallen, welche gegen Depression aktiv sind. R4 kann CH₂-Phenyl oder CH₂-Thiophen sein; **R5= cyclopropyl** (statt 1-3 alkyl: siehe Beispiele 17 und 24).

D2 offenbart Verbindung PPHT*HCl (**N-Phenethyl**-N-Propylamino-5-Hydroxytetralin), (R1= Phenethyl statt Heteroarylalkyl) welche ein Dopamin-Agonist ist, gegen Angstzustände: PPHT*HCl gibt im Test für die anxiolytische Aktivität einer Verbindung, dieselben Ergebnisse wie Benzodiazepine.

In D3 wird OH-DPAT als ein 5HT_{1a} Agonist, mit Aktivität gegen Depressionen und Angstzuständen beschrieben (OH-DPAT: n=3; **R1=H** statt Heteroaryl; R5=Pr; R2=OH; R3,R4=H).

Der Gegenstand der Ansprüche 1-14 unterscheidet sich von D1-D3 dadurch, daß die Verbindungen eine verschiedene aber ähnliche Struktur haben.

Die mit der vorliegenden Erfindung zu lösende Aufgabe im Vergleich zu den zitierten Dokumenten D1-D3 kann somit darin gesehen werden, alternative Verbindungen zur Behandlung von Depression zu finden.

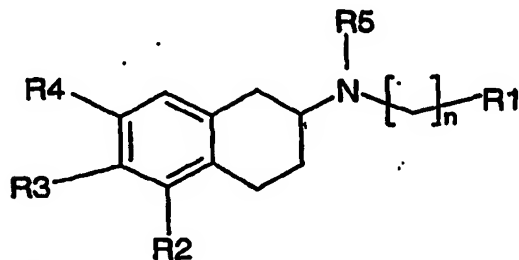
Es würde für den Fachmann offensichtlich sein, Verbindungen mit einer Struktur nach Formel

I, zur Behandlung von Depression heranzuziehen: nur eine einzige Änderung ihrer Struktur wäre nötig um die beanspruchte Verbindungen aus den Verbindungen von D1-D3 herzustellen.

Der Gegenstand des Anspruchs 13, insofern neu, sofern er die Bedingungen von Artikel 19(2) und 34(2)b PCT erfüllt, und der Ansprüche 1-12,14 ist daher nicht erfinderisch (Artikel 33(3) PCT).

Patentansprüche

1. Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel I

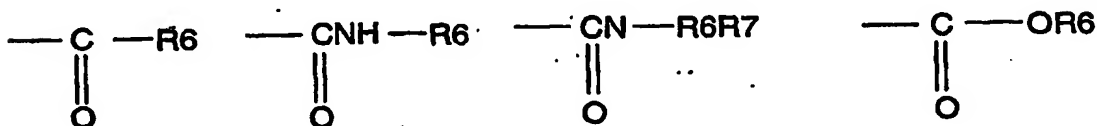


5

worin gilt:

$n = 1-5$;

R2 ist = OA; R3 und R4 sind jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus H und OA; wobei A ausgewählt ist aus H, C1-3 Alkyl oder einer Gruppe,



10

in der R6 und R7 unabhängig voneinander Alkyl oder Aryl sind;

R5 ist ein C1-3 Alkyl;

R1 ist eine Gruppe, die ausgewählt ist aus



15

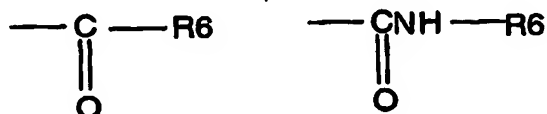
worin X ausgewählt ist aus S, O oder NH;

wobei die Verbindung der Formel I als Razemat oder als reines (R)- oder (S)-Enantiomer vorliegt;

sowie physiologisch akzeptable Salze dieser Verbindungen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von endogenen oder von organischen Depressionen, die nicht im Zusammenhang mit Morbus Parkinson stehen.

5

2. Verwendung nach Anspruch 1, wobei R3 und R4 beide jeweils Wasserstoff darstellen.
3. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, worin A ein Wasserstoffatom oder eine Gruppe



10

ist, in der R6 C1-12 Alkyl, Phenyl oder Methoxyphenyl ist.

4. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei n den Wert 1-3 hat und R5 ein C3-Alkyl darstellt.

15

5. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei X ein Schwefelatom ist.

6. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei R1 ein 2-Thienyl ist.

20

7. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Verbindung 5,6,7,8-Tetrahydro-6-[propyl[2-(2-thienyl)ethyl]amino]-1-naphthol ist.

8. Verwendung nach Anspruch 7, wobei die Verbindung das reine (S)-Enantiomer (Rotigotine) ist.

25

9. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Depression eine unipolare Depression [major depression] oder eine depressive Phase einer manisch-depressiven Störung ist.

30

10. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Depression eine von Morbus Parkinson unabhängige organische Depression ist.
11. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Arzneimittel zur parenteralen, transdermalen oder mukosalen Administration vorgesehen ist.
12. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Verbindung der allgemeinen Formel I in einer Dosierung von 0,5 –50 mg pro Tag verabreicht wird.
13. Kombinationspräparat zur Behandlung von Depressionen umfassend eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1-8 und einen weiteren Wirkstoff aus der Gruppe der
 - Antidepressiva, ausgewählt aus der Gruppe der selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, der gemischten Serotonin-, Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, der selektiven Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, der Monoaminoxidase-Hemmer, der Alpha2-Rezeptor und/oder Serotoninrezeptor-Modulatoren, der Adenosin-Antagonisten, der Sigma-Opioidrezeptor-Liganden, der NK-Antagonisten, der Melatonin-Agonisten oder der Modulatoren der Hypothalamus-Hypophyse-Nebennieren-Achse;
 - Antipsychotika, ausgewählt aus Promethazin, Fluphenazin, Perphenacin, Levomepromazin, Thioridazin, Perazin, Promazin, Chlorprothixen, Zuclopenthixol, Prothipendyl, Flupentixol, Zotepin, Benperidol, Pipamperon, Melperon, Haloperidol, Bromperidol, Sulpirid, Clozapin, Pimozid, Risperidon, Quetiapin, Amisulprid, Olanzapin;
 - Sedativa, ausgewählt aus Diphenhydramin, Doxylaminsuccinat, Nitrazepam, Midazolam, Lormetazepam, Flunitrazepam, Flurazepam, Oxazepam, Bromazepam, Triazolam, Brotizolam, Temazepam, Chloralhydrat, Zopiclon, Zolpidem, Tryptophan, Zaleplon;
 - Anxiolytika, ausgewählt aus Fluspirilen, Thioridazin, Oxazepam, Alprazolam, Bromazepam, Lorazepam, Prazepam, Diazepam, Clobazam, Medazepam, Chlordiazepoxid, Dikaliumchlorazepat, Nordazepam, Meprobamat, Buspiron, Kavain, Hydroxyzin;

oder

- 5 - Migränemittel, ausgewählt aus Almotriptan, Zolmitriptan, Acetylsalicylsäure,
Ergotamin, Dihydroergotamin, Methysergid, Iprazochrom, Ibuprofen, Sumatriptan,
Rizatriptan, Naratriptan, Paracetamol.

- 10 14. Methode zur Behandlung von Depressionen bei einem Säuger, umfassend die
Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge einer Verbindung der Formel I,
wie in den Ansprüchen 1-8 definiert, an besagten Säuger.